2-[β-Bromäthyl]-3.4-aceperinaphthan und Dienaddukte von 6-Methoxy-1-vinyl-3.4-dihydro-naphthalin mit β-Acetyl-acrylsäureäthylester und α-Methyl-β-acetyl-acrylsäureäthylester

---

von

Arnold Schindler

aus Tyrn

1964

1964 # 151

2-[ß-Bromäthyl]-3.4-aceperinaphthan
und
Dienaddukte von
6-Methoxy-1-vinyl-3.4-dihydro-naphthalin
mit ß-Acetyl-acrylsäureäthylester und
α-Methyl-ß-acetyl-acrylsäureäthylester

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

Arnold Schindler
aus Tyrn

Als Dissertation genehmigt von der

Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität

Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 25. November 1964

Dekan: Universitätsprofessor Dr.Th.Ernst

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.E.Buchta

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr.G.Hesse

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Die vorliegende Arbeit wurde ausgeführt im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg in der Zeit von Mitte Januar 1961 bis Ende Juli 1964 - unterbrochen durch insgesamt 6 Monate Semesterferien und 4 Monate Krankheit.

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. E. Buchta, danke ich herzlich für viele wertvolle Anregungen und die stets großzügige Förderung dieser Arbeit.

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil

Seite

Steroide und cancerogene Kohlenwasserstoffe 1

3.6-Dimethyl-steranthren und 3.6.6-Trimethyl-F-norsteranthren 4

Ang.-Steranthren und lin.-Steranthren 5

Verbesserungen der Darstellungsweise von 2.3-Bis-brommethyl-perinaphthan nach E. BUCHTA und W. LOY ... 7

3.4-Aceperinaphthan-essigsäure-(2) 1o

2-[ß-Bromäthyl]-3.4-aceperinaphthan 14

Über Doisynolsäuren und ihre Darstellung durch Diensynthese 2o

Dienaddukte von 6-Methoxy-1-vinyl-3.4-dihydro-naphthalin mit ß-Acetyl-acrylsäureäthylester und α-Methyl-ß-acetyl-acrylsäureäthylester 25

Experimenteller Teil

1.2.3.4-Tetrahydro-naphthoesäure-(1) 32

1-Hydroxymethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin 33

1-Brommethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin 34

[1.2.3.4-Tetrahydro-naphthyl-(1)-methyl]-malonsäure-diäthylester 35
ß-[1.2.3.4-Tetrahydro-naphthyl-(1)]-propionsäure ... 36
ß-[1.2.3.4-Tetrahydro-naphthyl-(1)]-propionsäure-methylester 37
1.9a-Dihydro-perinaphthan-dicarbonsäure-(2.3)-anhydrid 38
Perinaphthan-dicarbonsäure-(2.3)-anhydrid 39
2.3-Bis-hydroxymethyl-perinaphthan 4o
2.3-Bis-brommethyl-perinaphthan 4o
2.3-Bis-cyanmethyl-perinaphthan 41
Perinaphthan-diessigsäure-(2.3) 42
2'-Oxo-3.4-aceperinaphthan-essigsäure-(2) 43
3.4-Aceperinaphthan-essigsäure-(2) 44
2-[ß-Hydroxyäthyl]-3.4-aceperinaphthan 45
2-[ß-Bromäthyl]-3.4-aceperinaphthan 46
1-Acetyl-2-carbäthoxy-$\Delta^{4.4a}$-7-methoxy-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren und/oder 1-Carbäthoxy-2-acetyl-$\Delta^{4.4a}$-7-methoxy-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren 47
1-Methyl-4-oxo-9-methoxy-$\Delta^{6.6a}$-3.4.4a.5.11.12.12a.12b-octahydro-(2.3)-diaza-chrysen und/oder 1-Oxo-4-methyl-9-methoxy-$\Delta^{6.6a}$-3.4.4a.5.11.12.12a.12b-octahydro-(2.3)-diaza-chrysen 48

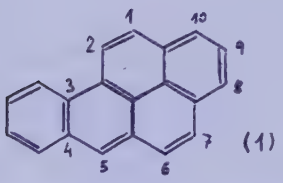
1-Acetyl-7-methoxy-$\Delta^{4.4a}$-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren-carbonsäure-(2) und/oder 2-Acetyl-7-methoxy-$\Delta^{4.4a}$-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren-carbonsäure-(1) 49

1-Acetyl-2-carbäthoxy-2-methyl-$\Delta^{4.4a}$-7-methoxy-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren und/oder 1-Methyl-1-carbäthoxy-2-acetyl-$\Delta^{4.4a}$-7-methoxy-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren 5o

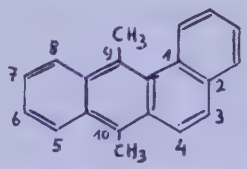
A l l g e m e i n e r T e i l

Seit der Entdeckung des "Teerkrebses" [1] als Berufskrebs bei Arbeitern, die mit Produkten des Steinkohlenteers umgehen, und der experimentellen Erzeugung von Hautkrebs an Versuchstieren durch K. YAMAGIWA und K. ISCHIKAWA [2] kennt man heute mehr als 5oo definierte chemische Verbindungen, die normale Zellen in Krebszellen verwandeln können.

Die erste davon war das 1.2-Benzanthracen, das von J. W. COOK, C. L. HEWETT und J. HIEGER [3] aus dem neutralen Anteil der über 4oo° siedenden Fraktion des Steinkohlenteers isoliert wurde. Den gleichen Forschern gelang auch die Reindarstellung des 3.4-Benzpyrens (1), dessen Gehalt im Teer seiner cancerogenen Wirkung proportional ist [4].



(1)



(2)

---

1) R. VOLKMANN, Beitr. Chir. 1875, 37o1

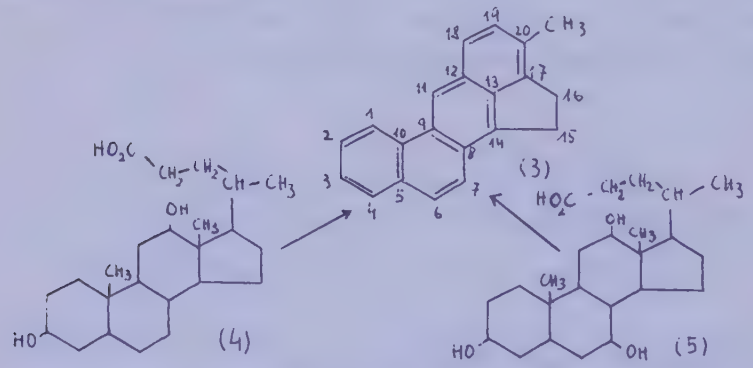
2) Mitteil. med. Fakult. Kais. Univ. Tokyo 15, 295 (1915)

3) J. chem. Soc. [London] 1933, 397

4) G. MIESCHER und Mitarbb., Biochem. Z. 1936, 287; Schweiz. med. Wschr. 1941, 1oo2

Es zeigte sich allerdings, daß der Kohlenwasserstoff mit der größten cancerogenen Aktivität das 9.1o-Dimethyl-1.2-benzanthracen (2) ist [5]. Als "Standardsubstanz" zur experimentellen Erzeugung von Hautkrebs hat sich aber das 3.4-Benzpyren neben dem 2o-Methyl-cholanthren (3) eingebürgert.

Der zuletzt genannte Kohlenwasserstoff zeigt eine große Ähnlichkeit mit den Sterinen und Gallensäuren und so vermutete J. W. COOK, daß diese Steroide durch einen pathologischen Stoffwechsel in (3) umgewandelt werden. Eine Stütze für diese Hypothese ist die in vitro-Überführung von Deshydroxy-cholsäure (4) [6] und von Cholsäure (5) [7] in 2o-Methyl-cholanthren.



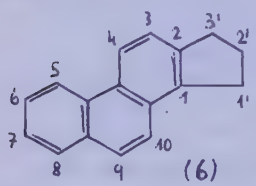
5) Erdöl und Kohle 1958, 8o4

6) H. WIELAND und E. DANE, Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 219, 24o (1933); J. W. COOK und G. A. D. HASLEWOOD, Chem. and Ind. 38, 758 (1933)

7) L. F. FIESER und M. S. NEWMAN, J. Amer. chem. Soc. 57, 961 (1935)

Es ist bisher nicht gelungen, (3) aus Krebsgewebe zu isolieren [8]. Damit ist die Arbeitshypothese von J. W. COOK keineswegs widerlegt, da der Kohlenwasserstoff nach der malignen Beeinflussung des Zellwachstums und der Zellteilung wieder abgebaut oder umgewandelt werden könnte. Solche Noxen wären auch imstande, die Sicherungen des Organismus gegen ungeregeltes Wachsen und Teilen der Zellen aufzuheben und damit eine Kettenreaktion der Selbstvernichtung auszulösen.

Diese mehr auf physiologischer Basis beruhende Anschauung wird ergänzt durch systematische Darstellung von Steroidabkömmlingen und ihre Prüfung auf etwaige cancerogene Wirkung im Tierversuch. Der aromatische Grundkörper der Steroide, das 1.2-Cyclopenteno-phenanthren (6), erwies sich als inaktiv, während der DIELSsche Kohlenwasserstoff - das 3'-Methyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren - sowie das 4-Methyl- und das 9.1o-Dimethyl-1.2-cyclopenteno-phenanthren bei der Maus Sarkome erzeugen. Nun ist es aber denkbar, daß - ähnlich wie bei den Gallensäuren mit der C_5-Seitenkette - auch aus dem Cholesterin (7) mit seiner längeren Kohlenstoffkette ein hexacyclischer Kohlenwasserstoff entsteht, der von W. BERGMANN [9]



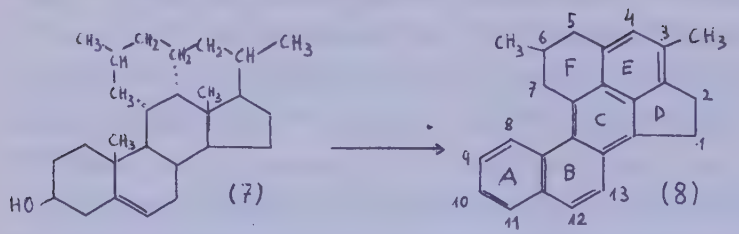
(6)

---

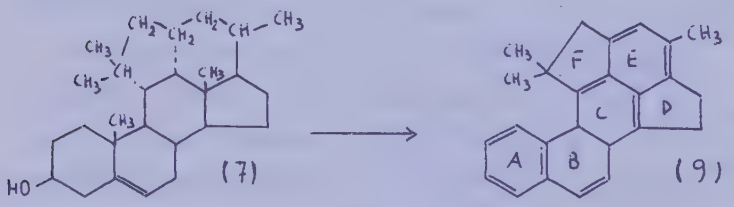
8) A. BUTENANDT, Z. Dtsch. Ges. Inn. Med. 55, 324 (1949)

9) Z. Krebsforschg. 48, 546 (1939)

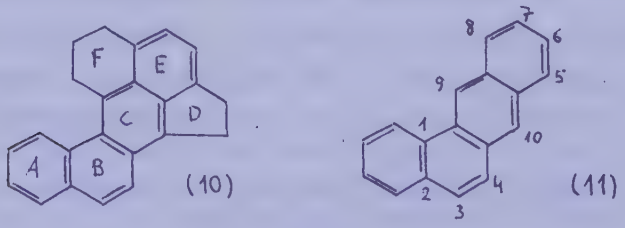
den Namen "Steranthren" (8) erhielt.



Hierzu sei bemerkt, daß bei einer solchen Dehydratisierung, cyclisierenden Dehydrierung und Aromatisierung von (7) der Ring F auch fünfgliedrig sein kann, worauf E. BUCHTA und D. KIESSLING [10] 1959 hingewiesen haben.



Zur Vereinfachung schlug H. DANNENBERG [11] vor, den methylfreien Grundkörper als Steranthren (1o) zu bezeichnen.

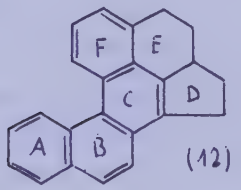


1o) Naturwissenschaften 48, 3o2 (1961); s. auch Dissertation D. KIESSLING, Univ. Erlangen-Nürnberg 1962

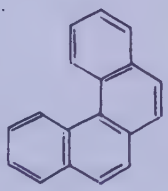
11) Liebigs Ann. Chem. 568, 1oo (195o)

Der Kohlenwasserstoff (8) ist dann ein 3.6-Dimethyl-steranthren. Sinngemäß ist die Verbindung (9) das 3.6.6-Trimethyl-derivat des F-Norsteranthrens.

Beide Verbindungen sind Derivate des 1.2-Benzanthracens (11), das nur schwach cancerogen wirksam ist. Erst durch Methylgruppen in den Stellungen 5,6,9 und 1o erhält man hochaktive Stoffe [9]. Da man sowohl das 2o-Methyl-cholanthren als auch das 3.4-Benzpyren als Derivate des 1.2-Benzanthracens betrachten kann, postulierte H. DANNENBERG [12] auch für das Steranthren eine ähnliche Krebswirksamkeit.



(12)


(13)

Nun kann das Steranthren noch in einer zweiten Form existieren, die sich vom 3.4-Benzphenanthren (13) ableitet und von H. DANNENBERG als ang.-Steranthren (12) - im Gegensatz zum lin.-Steranthren (1o) - bezeichnet wird. Da die carcinogene Wirksamkeit des 3.4-Benzphenanthrens aber wesentlich geringer ist und die Methylderivate in ihrer Aktivität ebenfalls unter der der vergleichbaren Methyl-1.2-benzanthracene liegen, sollte auch das ang.-Steranthren schwächer carcinogen sein als das noch unbekannte lin.-Isomere.

---

[12] Z. Naturforschung. 9b, 16 (1954)

Bei der Prüfung am Tier war das ang.-Steranthren, das H. DANNENBERG und D. DANNENBERG-VON DRESLER [13] beim Versuch der Synthese des lin.-Steranthrens erhielten, ebenso wirksam wie 3.4-Benzpyren und 2o-Methyl-cholanthren [14]. F-Norsteranthren, das E. BUCHTA und D. KIESSLING [15] 1962 darstellten, ist an Mäusen bei subkutaner Injektion stark wirksam [16].

Die beiden isomeren Steranthrene unterscheiden sich vornehmlich in der Struktur der Ringe D, E und F. Dabei ist das Derivat des 3.4-Benzphenanthrens unter energischen Versuchsbedingungen wesentlich stabiler und wurde bisher allein erhalten [13].

---

13) Liebigs Ann. Chem. 593, 233 (1955)

14) H. DANNENBERG, Z. Krebsforschg. 1959, 217

15) Naturwissenschaften 49, 28o (1962);
Dissertation D. KIESSLING, Univ. Erlangen-Nürnberg 1962,

16) A. LACASSAGNE, E. BUCHTA, D. KIESSLING, F. ZAJDELA und N. P. BUU-HOI, Nature [London] 2oo, 183 (1963)

A. 2-[ß-Bromäthyl]-3.4-aceperinaphthan

Auch die Versuche der vorliegenden Arbeit hatten die Darstellung des lin.-Steranthrens zum Ziel und basieren auf den Ergebnissen von E. BUCHTA und W. LOY [17]. Sie erhielten - ausgehend von der α-Naphthoesäure - über mehrere Stufen das 2.3-Bis-brommethyl-perinaphthan (XI). Im Verlauf dieser Arbeit gelang es, bei einigen Stufen sowohl die Arbeitsweise als auch die Ausbeuten zu verbessern und die Synthese über die 3.4-Aceperinaphthan-essigsäure-(2) (XV) bis zum 2-[ß-Bromäthyl]-3.4-aceperinaphthan (XVII) weiterzuführen (s. Formelschema S.15-17), das die Ringe C, D, E und F des lin.-Steranthrens enthält.

Ausgangsprodukt für die Darstellung des Aceperinaphthanderivates XV war die α-Naphthoesäure, die wir zur Gewinnung des hydrierten Ringes F mit Natrium/Isoamylalkohol hydrierten. Das Verfahren von W. v. SOWINSKI [18], das sehr zeitraubend ist und bereits von E. BUCHTA und W. LOY [17] modifiziert wurde, ersetzten wir durch die Zugabe von Natriumstücken zu der Lösung der α-Naphthoesäure in Isoamylalkohol nach einer russischen Vorschrift [19]. Die umständliche Abtrennung des Isoamylalkohols und die Reinigung des Produktes läßt sich nach diesen Autoren umgehen durch Abtreiben

---

17) W. LOY, Dissertation Univ. Erlangen 1961

18) Ber. dtsch. chem. Ges. 24, 2358 (1891)

19) S. T. SERGIEVSKAJA und N. P. VOLINSKIY, J. Gen. Chem. USSR 22, 385 (1952) [C. A. 46, 10142 e (1952)]

des Lösungsmittels mit Wasserdampf und langsames Eintropfenlassen der verbleibenden wässerigen Lösung des Na-Salzes von I in Salzsäure unter Eiskühlung. Darüber hinaus stellten wir fest, daß die Hälfte der von den russischen Autoren angewandten Natriummenge genügt und das Rohprodukt bereits einen Schmp. von 84° zeigt [Lit. [17]: Schmp. 84,5°] und analysenrein war. Es ist beim Ausfällen der Säure I noch zu beachten, daß sie möglichst nicht länger als 1 Stde. mit der Mutterlauge in Berührung bleibt, da sonst die Reinheit durch Adsorption von Verunreinigungen herabgesetzt wird.

Die so erhaltene 1.2.3.4-Tetrahydro-naphthoesäure-(1) (I) wurde mit Lithiumalanat in den Alkohol II übergeführt. Wir ersetzten den hierbei üblichen Diäthyläther durch Tetrahydrofuran und konnten die Ausbeute von 65% (E. BUCHTA und W. LOY) auf 90% steigern. Das einmal destillierte Produkt erwies sich auch hier als analysenrein.

Die Umwandlung des Alkohols in das Bromid III wurde nicht mit PBr_3, sondern nach einer Vorschrift von W. MUTH, WEI LIANG SUNG und Z. B. PAPANASTASSION [20] in heterogener Reaktion mit konstantsiedender Bromwasserstoffsäure und konz. Schwefelsäure vorgenommen. Damit war eine Erhöhung der Ausbeute von 57% auf 92% verbunden.

---

20) J. Amer. chem. Soc. 77, 3394 (1955)

Die Umsetzung von III mit Malonester und die anschließende Verseifung und Decarboxylierung mußte in der bereits beschriebenen Weise [17] durchgeführt werden, lediglich das sehr zeitraubende Absaugen der ausgefällten [1.2.3.4-Tetrahydronaphthyl-(1)-methyl]-malonsäure wurde umgangen. Sie wurde aus der Suspension mit Diisopropyläther ausgeschüttelt.

Die Veresterung von V wurde analog einer Vorschrift von R.O. CLINTON und S.C. LASKOWSKI [21] durch Kochen mit Methanol und wenig konz. Schwefelsäure in 1.2-Dichloräthan durchgeführt. Die Veresterung mit Diazomethan erbrachte eine um 2o% niedrigere Ausbeute und ist bei größeren Ansätzen - bedingt durch die Herstellung des dazu benötigten Nitrosomethylharnstoffs - sehr zeitraubend.

Bei der anschließenden Kondensation von VI mit Oxalsäurediäthylester zu VII ergaben sich keine neuen Gesichtspunkte, lediglich der Ringschluß von VII zu VIII mit konz. Schwefelsäure mußte durch langsames Eintropfenlassen von VII in die gut gekühlte Säure und unter kräftigem Rühren erfolgen, um den öligen Anteil möglichst niedrig zu halten.

Die Dehydrierung von VIII mit der genau berechneten Menge Schwefel verlief mit guter Ausbeute und ergab ein einheitliches Produkt. Die Dehydrierung des bereits partiell

---

21) J. Amer. chem. Soc. 7o, 3155 (1948)

aromatischen Ringes C ist also gegenüber dem Ring F begünstigt. Dies bewiesen E. BUCHTA und H. MAAR [22] bereits am Beispiel des 1-Phenyl-1.9a-dihydro-perinaphthans.

Das Perinaphthan-dicarbonsäure-(2.3)-anhydrid (IX) mußte durch Umkristallisieren aus Ligroin und zweimaliges Sublimieren von allen schwefelhaltigen Verunreinigungen befreit werden, um bei der nachfolgenden Reduktion mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran gute Ausbeuten an Diol X zu liefern.

Die Überführung des 2.3-Bis-hydroxymethyl-perinaphthans (X) mit PBr_3 und Benzol als Lösungsmittel in XI wurde beibehalten, da die Anwendung des Gemisches HBr/konz.H_2SO_4 ein sehr viel schwieriger zu reinigendes Produkt ergab.

Die Umsetzung von XI mit Kalium- oder Natriumcyanid erwies sich als unerwartet schwierig, weil die üblichen Methoden nicht zum Ziel führten. Ließ man nämlich die beiden Reaktionsteilnehmer in Äthanol/Wasser- oder in Aceton/Wassergemischen aufeinander einwirken, so blieb eine wahrnehmbare Reaktion aus. Nachfolgendes Erwärmen ergab neben dem Ausgangsprodukt zusätzlich 2.3-Bis-hydroxymethyl-perinaphthan (X). Es genügten also bereits die durch Hydrolyse des Cyanids entstandenen OH-Ionen, um das Brom gegen die Hydroxylgruppe auszutauschen. Eine ähnliche Empfindlichkeit der Dibromverbindung konnte bei seiner Reinigung durch Umkri-

---

22) Diplomarbeit H. MAAR, Univ. Erlangen 196o

stallisieren beobachtet werden; denn nur vollkommen wasserfreie Lösungsmittel ergaben einen konstanten Schmelzpunkt, während z. B. handelsübliches reines Benzol den Schmelzpunkt stets herabsetzte. Das bei obigen Versuchen isolierte Diol X wurde durch seinen Mischschmelzpunkt identifiziert. Es erschien nun zweckmäßig, die Reaktion im wasserfreien Medium durchzuführen, um eine Verseifung des Dibromids zu vermeiden [23]. Wir erhielten aber in allen Fällen - in denen Aceton als Lösungsmittel fungierte - quantitativ das Ausgangsmaterial zurück. Da die Nitrilsynthese nach KOLBE eine ionische Reaktion ist, war das Aceton anscheinend zu wenig polar. Wir lösten daraufhin unser Dibromid in der nötigen Menge Acetonitril und versetzten mit einem Überschuß an Natriumcyanid. Da letzteres darin unlöslich war, fügten wir soviel Wasser hinzu, daß es sich bei der Rückflußtemperatur gerade darin auflöste. Die beiden Lösungen mischten sich nicht, obwohl Acetonitril mit Wasser unbeschränkt mischbar ist. Durch die Anwendung des Natriumcyanids und durch das Arbeiten in praktisch gesättigter wäßriger Lösung ließ sich die Hydrolyse des Dibromids weitgehendst unterdrücken. Die Aufarbeitung erfolgte durch Eingießen des Reaktionsgemisches in viel Wasser und Absaugen des grünlichen Produktes. Das Umkristallisieren aus

---

23) R. GAERTNER, J. Amer. chem. Soc. 74, 5319 (1952)

Propanol führte zu perlmuttglänzenden Blättchen vom Schmp. 157-158°. Der andersartige Habitus der Kristalle und der Mischschmelzpunkt (14o-15o°) mit X, das ebenfalls bei 157° schmilzt, bewiesen neben der Analyse das Vorliegen des Dinitrils XII.

Die Verseifung zur Perinaphthan-diessigsäure-(2.3) (XIII) wurde durch Kochen mit einer Mischung aus gleichen Teilen Wasser, Eisessig und konz. Schwefelsäure so schonend wie möglich durchgeführt, um übermäßiges Verharzen zu vermeiden. Vollkommene Verharzung beobachtet man beim Verseifen mit Alkali, das besonders bei dieser orthoständigen Bis-acetonitril-gruppierung häufig ist [24]. Die rohe Dicarbonsäure wurde aus 4o-proz. Essigsäure umkristallisiert und ergab leicht beige Nadeln vom Schmp. 234-235°.

Die anschließende Behandlung mit wasserfreier Flußsäure brachte in guter Ausbeute die 2'-Oxo-3.4-aceperinaphthan-essigsäure-(2) (XIV). Etwas schwierig gestaltete sich nur die Abtrennung vom nicht umgesetzten Ausgangsmaterial. Wir extrahierten schließlich das sorgfältig von der Flußsäure befreite und trockene Reaktionsprodukt im Heißextraktor mit Ligroin, aus dem beim Abkühlen die Oxosäure XIV auskristallisierte. Sie liefert ein 2.4-Dinitro-phenylhydrazon, das sich aus Butanol umkristallisieren läßt und bei

---

24) Vgl. z.B. A. BAYER und C. PAPE, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 447 (1884)

237° schmilzt. Die Oxosäure selbst wurde aus Ligroin/Anisol (5:1) umkristallisiert und schmilzt bei 183-184°.

Die Entfernung des Ketonsauerstoffs gelang nach der von C. L. HEWETT [25] eingeführten Modifikation der CLEMMENSEN-Reduktion, die auch H. DANNENBERG [26] an ähnlich gebauten Verbindungen erfolgreich anwenden konnte. Diese entspricht in etwa der CLEMMENSEN-MARTIN-Reduktion, nur ersetzte HEWETT das Toluol durch Anisol. Das stärker polare Anisol war auch schon deshalb vorzuziehen, weil sich die Oxosäure in Toluol nicht löst. Leider können dabei jeweils höchstens 2-3 g umgesetzt werden, da bei größeren Ansätzen die Ausbeute stark sinkt, eine Erfahrung, die auch H. DANNENBERG [27] machen mußte. Die so erhaltene 3,4-Aceperinaphthan-essigsäure-(2) (XV) kommt beim Umkristallisieren aus Ligroin in farblosen Nadeln vom Schmp. 175-176° heraus.

Wir versuchten nun die Kondensation von XV mit o-Nitrobenzaldehyd analog der Phenanthrensynthese von R. PSCHORR[28], die von E. BUCHTA und F. GÜLLICH [29] mit Erfolg bei ähnlichen Synthesen herangezogen wurde. Wir erhielten aber neben Harz lediglich eine Säure, die nach Analyse und Schmelzpunkt sich als o-Nitro-zimtsäure - entstanden aus o-Nitro-benzal-

---

25) J. chem. Soc. [London] 1936, 597

26) Liebigs Ann. Chem. 585, 1 (1954)

27) Liebigs Ann. Chem. 593, 219 (1955)

28) Ber. dtsch. chem. Ges. 29, 496 (1896)

29) Chem. Ber. 92, 1366 (1959)

dehyd und Acetanhydrid - erwies. Vielleicht ist die sterische Hinderung durch die sperrige Nitrogruppe bei der Säure XV bereits zu groß, da ähnliche Beobachtungen bei der Substitution am 3.4-Aceperinaphthan selbst gemacht wurden [30].

Daher reduzierten wir XV mit Lithiumalanat in Tetrahydrofuran zum Alkohol XVI und überführten ihn in das Bromid XVII. Dieses ist sehr hydrolyseempfindlich und konnte nur durch rasches Aufarbeiten in einigermaßen befriedigender Reinheit isoliert werden.

Durch Kondensation von XVII mit Natriummalonester, Verseifung, Decarboxylierung und Ringschluß wollten wir zum Keton XVIII kommen, das analog dem Aufbau des F-Norsteranthrens [15] das lineare Steranthren (1o) ergeben sollte.

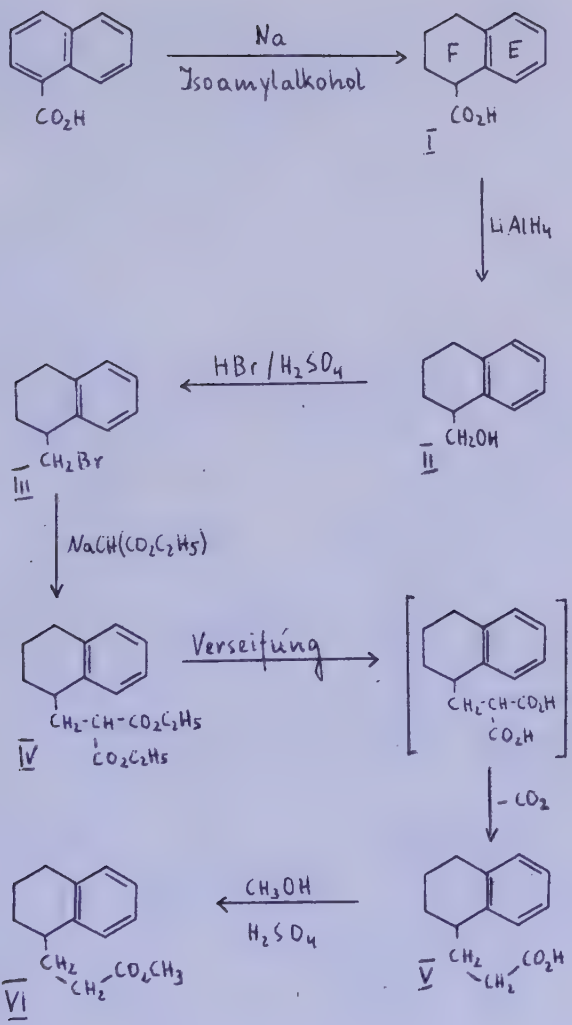
Wir erhielten bei der Malonester-Synthese neben Harzen nur den Phloroglucin-dicarbonsäurediäthylester, den wir durch seine Löslichkeit in Alkali und seinen Mischschmelzpunkt mit einem nach A. BAEYER [31] dargestellten Vergleichspräparat identifizierten.

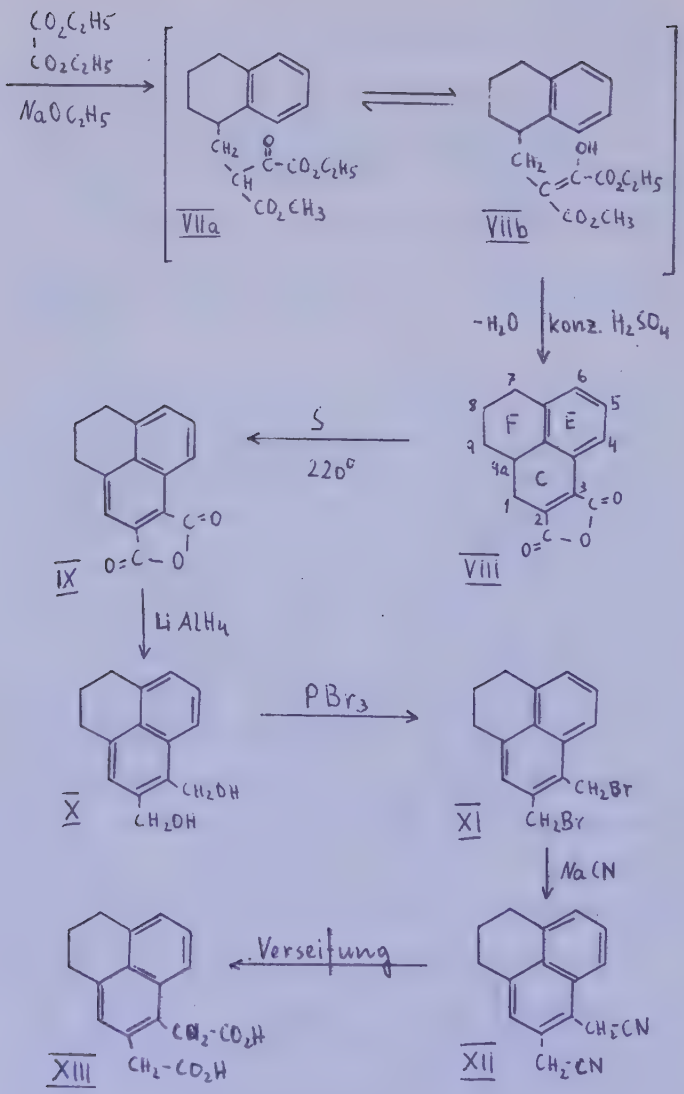
Der Versuch, aus dem Alkohol XVI mit p-Toluolsulfochlorid in Pyridin das Tosylat zu erhalten und es mit Natrium-Malonester umzusetzen, ergab schleimige Produkte, die sich nicht mehr reinigen ließen und bei der Malonester-Synthese zu dunkel gefärbten Harzen führten.

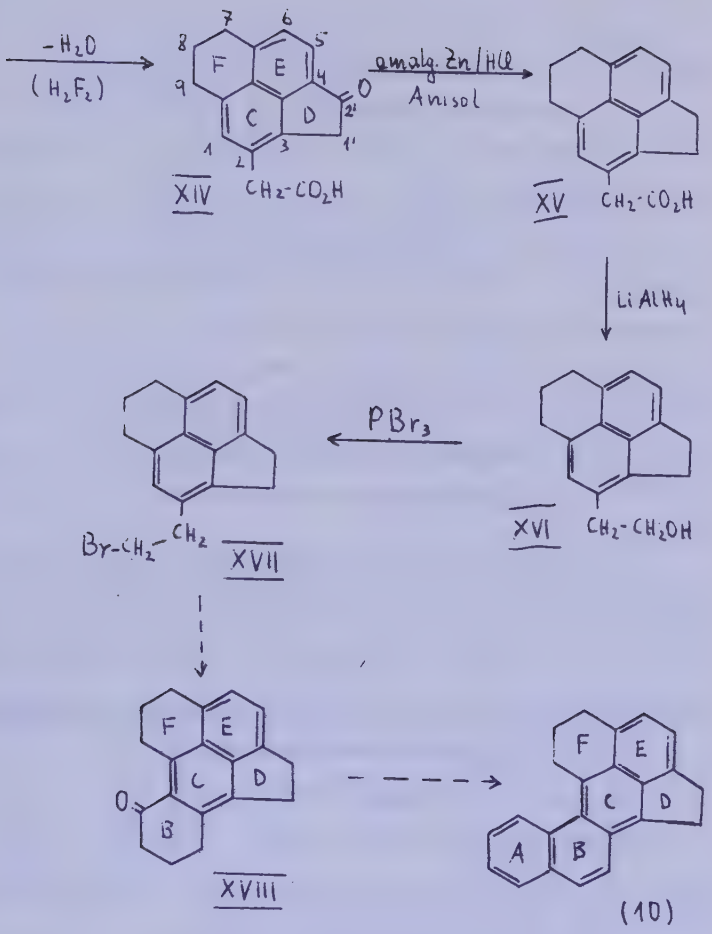
---

30) H. DANNENBERG, Liebigs Ann. Chem. 593, 243 (1955)

31) A. BAEYER, Ber. dtsch. chem. Ges. 18, 3457 (1885); G. LEUCHS, Ber. dtsch. chem. Ges. 41, 4175 (1908)


Na
Isoamylalkohol
F
E
CO_2H
I
$LiAlH_4$
HBr/H_2SO_4
CH_2OH
II
CH_2Br
III
$NaCH(CO_2C_2H_5)$
Verseifung
$CH_2-CH-CO_2C_2H_5$
$CO_2C_2H_5$
IV
$CH_2-CH-CO_2H$
CO_2H
$-CO_2$
CH_3OH
H_2SO_4
CH_2
CH_2
CO_2H
V
CO_2CH_3
VI


CO2C2H5
CO2C2H5
NaOC2H5
VIIa
VIIb
-H2O
konz. H2SO4
VIII
S
220°
IX
LiAlH4
X
PBr3
XI
NaCN
XII
Verseifung
XIII


-H2O
(H2F2)
amalg. Zn/HCl
Anisol
LiAlH4
PBr3
F
E
C
D
B
A
O
CH2-CO2H
CH2-CH2OH
Br-CH2-CH2
XIV
XV
XVI
XVII
XVIII
(10)

Nun wollten wir aus dem Bromid XVII die GRIGNARD-Verbindung herstellen und diese mit Cyclohexanon analog der Phenanthrensynthese von M. T. BOGERT [32] sowie J. W. COOK und C. L. HEWETT [33] in den Kohlenwasserstoff (1o) überführen.

Aus den harzartigen Produkten der GRIGNARD-Synthese ließ sich kein Kristallisat erhalten. Extraktion mit Petroläther ergab geringe Mengen eines terpenartig riechenden, schwach gelblichen Öls, das sich durch Destillation im Wasserstrahlvakuum ($Sdp._8$ 13o-133°) von einem dunkelbraunen Rückstand abtrennen ließ. Das Gaschromatogramm zeigte eine geringe Verunreinigung durch Cyclohexanon. Das IR-Spektrum hat große Ähnlichkeit mit dem des 2-[Cyclohexen-(1)-yl-(1)]-cyclohexanon-(1) (vgl. DMS-Kartei Nr. 9415), das bereits von O. WALLACH [34] als Selbstkondensationsprodukt des Cyclohexanons beschrieben wurde.

In der Literatur sind solche Selbstkondensationen von Ketonen unter Katalyse durch GRIGNARD-Verbindungen mehrfach beschrieben worden [35]. Voraussetzung dafür sind enolisierbare Ketone. Schon bei geringer Enolisierung ist die Ketoform folgenden Konkurrenzreaktionen ausgesetzt:

1. Weitere Enolisierung
2. Kondensation mit Enolationen

---

32) J. Amer. chem. Soc. 57, 151 (1935)

33) J. chem. Soc. [London] 1933, 1o98

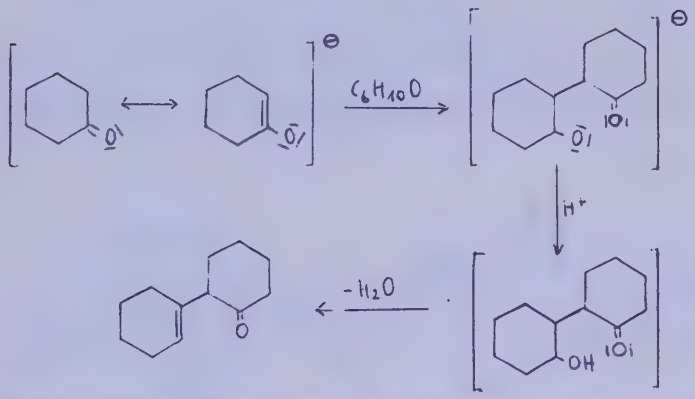
34) Ber. dtsch. chem. Ges. 4o, 7o (19o7)

35) Vgl. z. B. W. J. HICKINBOTTOM und E. SCHLÜCHTERER, Nature [London] 155, 19 (1945)

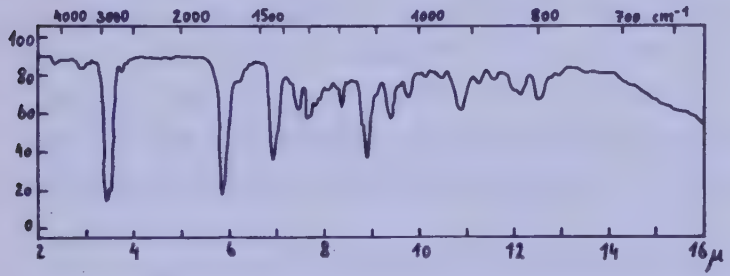
3. Normale GRIGNARD-ADDITION

4. Reduktion

Für die Selbstkondensation des Cyclohexanons nimmt man folgenden Mechanismus an:



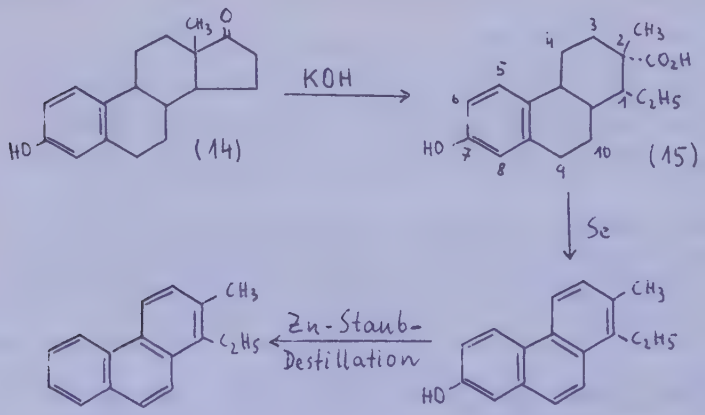
Die Wasserabspaltung kann beim Aufarbeiten oder bei der Destillation erfolgen, da im IR-Spektrum keine OH-Schwingung zu erkennen ist.



IR-Spektrum des Öls (Sdp.$_8$ 130-133°) als Film (100%)

B. Dienaddukte von 6-Methoxy-1-vinyl-3.4-dihydro-naphthalin mit ß-Acetyl-acrylsäureäthylester und α-Methyl-ß-acetyl-acrylsäureäthylester

Im Jahre 1933 erhielten E. A. DOISY und Mitarbeiter [36] durch Alkalischmelze des Östrons (14) eine einbasische Säure (15), deren Struktur später von K. MIESCHER und Mitarbb. [37] durch Abbau zum 1-Äthyl-2-methyl-phenanthren endgültig gesichert wurde.



Sie ist eine 1-Äthyl-2-methyl-7-hydroxy-1.2.3.4.4a.9.1o.-1oa-octahydro-phenanthren-carbonsäure-(2) und wird nach ihrem

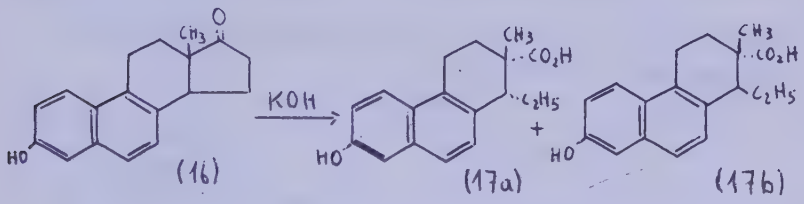
---

36) J. biol. Chemistry 99, 327 (1933)

37) Helv. chim. Acta 27, 1727 (1944)

Entdecker als "Doisynolsäure" bezeichnet. Bei oraler Applikation an Ratten ist sie wirksamer als Östron, während sie bei subcutaner Injektion vergleichbare Aktivität zeigt. Der Methyläther unterscheidet sich in der biologischen Wirksamkeit nicht vom freien Phenol [38].

Daraufhin untersuchte man weitere Vertreter dieser Reihe. So liefert die Alkalischmelze des Equilenins (16) ein Gemisch zweier Säuren, von dem nur die linksdrehende α-Bisdehydrodoisynolsäure (17a) aktiv ist.



(16) (17a) (17b)

Ihr Abbau ergibt Phenanthrenderivate, die aus dem Doisynolsäure-Abbau bekannt sind [39]. Da die Säure (17a) die Follikelhormone und alle bisher dargestellten östrogenen Stoffe an Wirksamkeit übertrifft, ihre Darstellung aus dem Naturstoff aber eine Verwendung für therapeutische Zwecke ausschließt, wurden von K. MIESCHER und seinen Mitarbeitern [40]

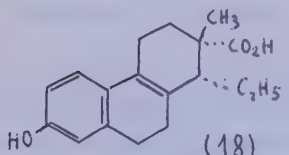
---

38) E. TSCHOPPE, Helv. physiol. pharmakol. Acta 4, C 28, 401 (1946)

39) J. HEER, J. R. BILLETER und K. MIESCHER, Helv. chim. Acta 28, 991 (1945)

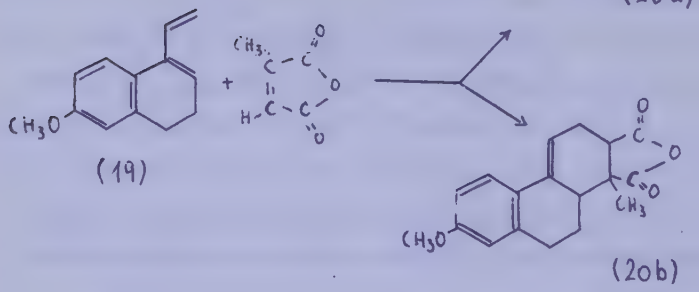
40) G. ANNER und K. MIESCHER, ibid. 29, 586 (1946)

die beiden möglichen racemischen Bisdehydro-doisynolsäuren synthetisiert.



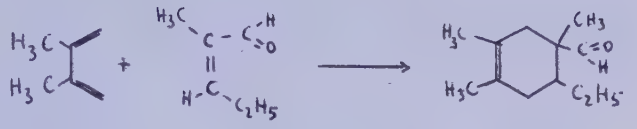
(18)

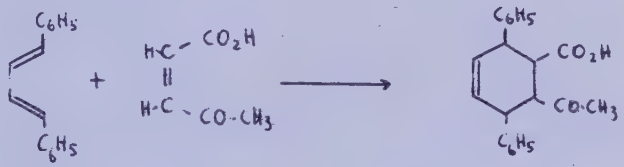
Im Verlauf dieser Untersuchungen fanden sie eine weitere hochaktive Säure, die Monodehydro-doisynolsäure (18). Ihr Racemat ist bei oraler Zufuhr an Ratten genau so wirksam wie die racemische Bisdehydro-doisynolsäure (17a). Die Schweizer Forscher bedienten sich zu ihrer Darstellung auch einer Diensynthese. Von den beiden strukturisomeren Addukten ließ sich das höherschmelzende (2oa) in (18) überführen [41].



41) Helv. chim. Acta 31, 219, 229 (1948)

Im Jahre 1948 berichtete E. BUCHTA [42] über die Diensynthese von 2.3-Dimethyl-butadien-(1.3) mit α-Methyl-ß-äthyl-acrolein sowie von 1.4-Diphenyl-butadien-(1.3) mit ß-Acetyl-acrylsäure:





Die erhaltenen Addukte zeigen eine ähnliche Struktur wie im Ring C der Verbindung (2oa). So müßte α-Methyl-ß-äthyl-acrylsäure in Kombination mit dem Dien (19) zu einem Isomerengemisch (21a) und (21b) führen. Aus (21a) sollte durch katalytische Hydrierung der Methyläther der Doisynolsäure oder durch Verschiebung der Doppelbindung mit Chlorwasserstoff in Eisessig der Methyläther der Monodehydro-doisynolsäure zugänglich sein.

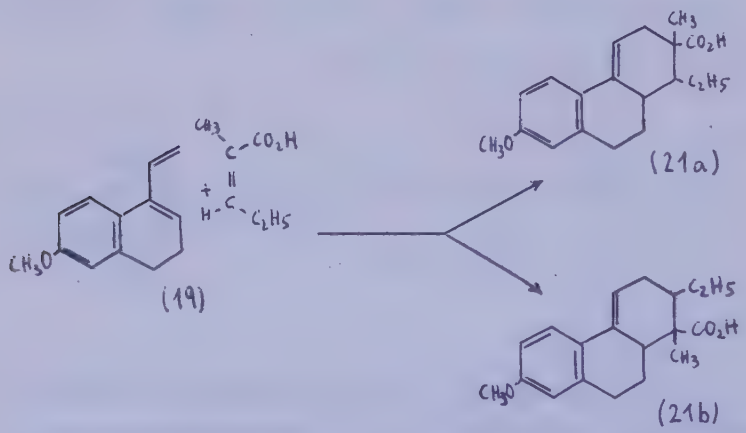
E. BUCHTA und H. BAYER [43] erhielten durch Erhitzen von

---

42) Chem. Ber. 81, 254 (1948)

43) Chem. Ber. 9o, 1647 (1957); Teil der Dissertation H. BAYER, Universität Erlangen 1952

(19) mit einem Überschuß an α-Methyl-ß-äthyl-acrylsäure im Bombenrohr auf 2oo° ein Produkt mit dem Schmp. 168°, das im Östrustest an der Ratte unwirksam ist und nicht identisch ist mit dem bei 169° schmelzenden racemischen α-cis-Monodehydro-doisynolsäuremethyläther von K. MIESCHER und Mitarbeiter [41].



Voraussetzung für die cis-Stellung von Carboxyl- und Äthylgruppe ist eine gleichartige Anordnung in der substituierten Acrylsäure. Die Versuche konnten damals nicht weitergeführt werden, da für das Dien (19) keine ergiebige Darstellungsweise bekannt war.

Erst durch Arbeiten von J. N. NAZAROV und J. V. TORGOV[44] wurde das 6-Methoxy-1-vinyl-3.4-dihydro-naphthalin leicht

---

44) Doklady Akad. Nauk SSSR 112, 1o67 (1957) [C.A. 51, 14647d (1957)]

zugänglich gemacht. Es wird meist mit Chinon umgesetzt und das entstehende Addukt auf verschiedenen Wegen in das Östron übergeführt [45].

Wir versuchten als philodiene Komponente ß-Acetyl-acrylsäure und α-Methyl-ß-acetyl-acrylsäure [46] einzusetzen in der Erwartung, daß diese leichter mit dem Dien (19) reagieren als α-Methyl-ß-äthyl-acrylsäure.

Zur Darstellung von (19) methylierten wir 6-Hydroxy-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin nach G. SCHRÖTER [47] mit Dimethylsulfat und oxydierten mit Chromsäure in Eisessig [48] zum 6-Methoxy-tetralon-(1). Dieses wurde nach Vorschrift der russischen Autoren mit Vinylmagnesiumbromid [49] in Tetrahydrofuran/Äther umgesetzt. Wir konnten das Verhältnis Keton: Vinylmagnesiumbromid von 7:25 auf 14:25 verändern und damit die Ausbeute erhöhen. Eine Destillation des Alkohols (22) führt infolge thermischer Wasserabspaltung zum teilweisen Verharzen des Kolbeninhaltes, trotz Arbeiten unter Stickstoff und Zusatz von Hydrochinon. Das Destillat enthält bereits beträchtliche Mengen Dien, wie die Brechungsindizes zeigen:

---

45) Angew. Chem. 76, 249 (1964)

46) Vgl. E.BUCHTA und G. SATZINGER, Chem. Ber. 92, 452 (1959)

47) Liebigs Ann. Chem. 426, 121 (1922)

48) D. G. THOMAS und A. H. NATHAN, J. Amer. chem. Soc. 7o, 333 (1948)

49) Die Darstellung des Vinylbromids geschieht nach J. W. HOWARD, J. Amer. chem. Soc. 52, 5o62 (193o)

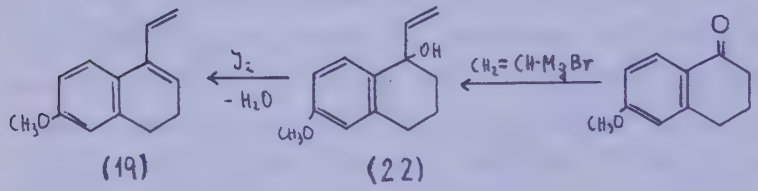
n_D^{20} vor der Destillation 1,561

n_D^{20} nach der Destillation 1,580

n_D^{20} Alkohol (22) 1,5635 [44]

n_D^{20} Dien (19) 1,5983 [44]

Um jede thermische Überbeanspruchung zu vermeiden, dehydratisierten wir (22) nicht durch Destillation mit Seesand bei 120°/7 Torr [44], sondern nach P. A. ROBINS und J. WALKER [50] unter Zusatz geringer Mengen Chinolin und Jod in Benzol unter Rückfluß am Wasserabscheider.



(19) (22)

Die ß-Acetyl-acrylsäure wurde hergestellt durch Bromierung von Lävulinsäure und anschließende HBr-Abspaltung mit geschmolzenem Natriumacetat in Eisessig [51].

Zur Darstellung der α-Methyl-ß-acetyl-acrylsäure wurde Brenztraubensäure mit überschüssigem Aceton durch Piperidin kondensiert und aus der gebildeten α-Methyl-α-hydroxy-lävulinsäure mit Salzsäure/Eisessig Wasser abgespalten [52].

---

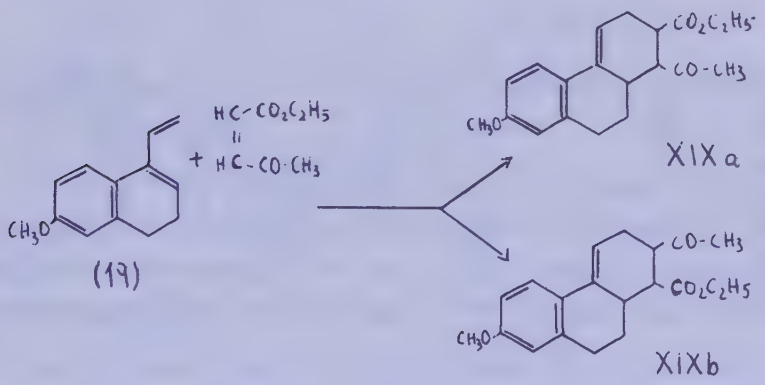
50) J. chem. Soc. [London] 1956, 3255

51) L. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. 264, 233 (1891)

52) E. BUCHTA und G. SATZINGER, Chem. Ber. 92, 449 (1959)

Es zeigte sich, daß schon die Acidität der freien Säuren genügt, um das Dien zu einem Harz zu polymerisieren. Wir setzten daher die entsprechenden Äthylester ein. Lävulinsäureäthylester wurde in Äther bromiert [53] und aus dem Rohprodukt mit geschmolzenem Natriumacetat in Eisessig HBr abgespalten [54]. α-Methyl-ß-acetyl-acrylsäure wurde mit Äthanol/p-Toluolsulfonsäure in Benzol unter Verwendung eines Wasserabscheiders verestert.

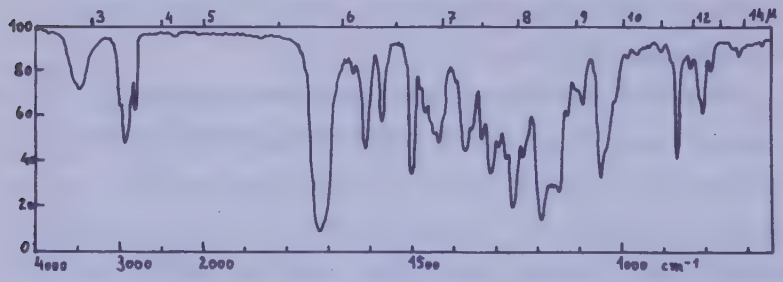
Die benzolische Lösung von (19) wurde in der Kälte mit einem geringen Überschuß an ß-Acetyl-acrylsäure-äthylester versetzt und über Nacht in den Kühlschrank gestellt. Da sich nach dem Abziehen des Lösungsmittels aus der honigähnlichen Masse keine Kristalle abschieden, wurde im Hochvakuum destilliert. Das Dienaddukt (XIX) - ein hochviskoses, gelbes Öl - wurde nach mehrtägigem Stehenlassen fest.



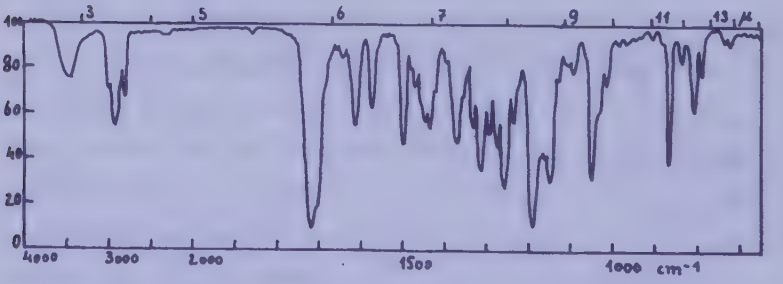
53) M. CONRAD, Ber. dtsch. chem. Ges. 17, 2258 (1884)

54) L. WOLFF, Liebigs Ann. Chem. 264, 248 (1891)

Beim Umkristallisieren aus Äthanol erhielten wir etwa die Hälfte des Öls als schimmernde Blättchen vom Schmp. 1o9-11o°, die nach Analyse und IR-Spektrum identisch mit dem Öl waren. Die eingedampften Mutterlaugen waren nicht zur Kristallisation zu bringen.

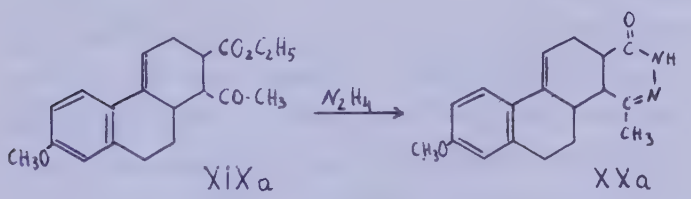


IR-Spektrum des destillierten Dienadduktes XIX (2,3 mg) in 1 g KBr (fest)

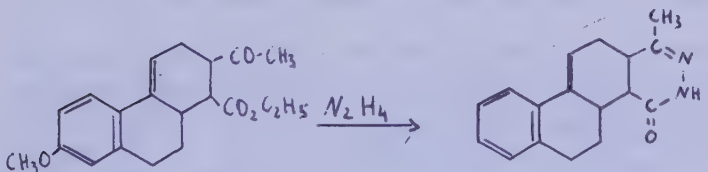


IR-Spektrum des kristallisierten Dienaddukts XIX (2,2 mg) in 1 g KBr (fest)

Das kristalline Dienaddukt XIX sollte nach HUANG-MINLON reduziert werden. Wir erhielten ein grünlichgraues Produkt vom Schmp. 301-303°. Es ist unlöslich in Alkali und dürfte nach der Analyse - bei unbefriedigender Übereinstimmung der Kohlenstoffwerte - die Verbindung XX sein, die sich auch bei längerem Erhitzen mit Ätznatron in siedendem Diäthylenglykol (245°) nicht spalten ließ.



XIXa XXa



XIXb XXb

Ebenso erfolglos war die Entfernung des Carbonylsauerstoffs durch Entschwefelung des aus XIX mit Dithioäthylenglykol und Bortrifluorid-Ätherat [55] hergestellten Thioäthylenketals mit RANEY-Nickel [56].

---

55) L. F. FIESER, J. Amer. chem. Soc. 76, 1945 (1954)

56) M. L. WOLFROM und J. V. KARABINOS, J. Amer. chem. Soc. 66, 909 (1944)

Um weiteren Einblick in die Struktur unseres Dienaddukts XIX zu gewinnen, verseiften wir mit wäßriger 2n Natronlauge. Die Reaktion verlief glatt, die ausgefällte Säure wurde nur teilweise fest. Der feste Anteil ergab nach mehrmaligem Umkristallisieren - zuerst aus wenig Benzol, dann Toluol und Xylol - farblose Kristalle vom Schmp. 155-156°. Weiteres Umkristallisieren aus anderen Lösungsmitteln veränderte den Schmelzpunkt nicht.

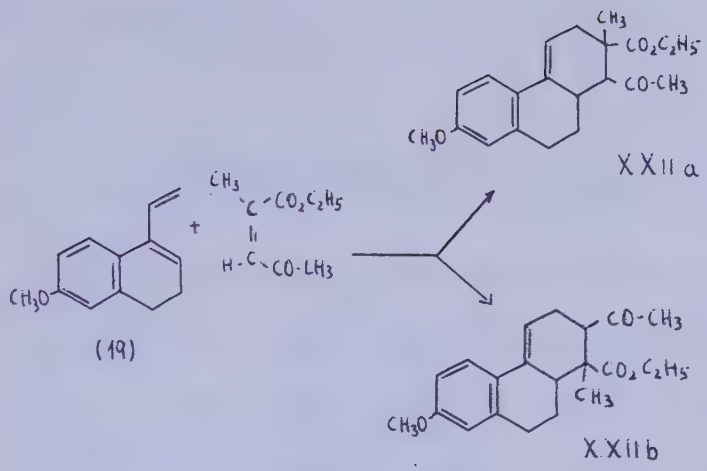
Aus der Mutterlauge ließ sich nach öfterem Umkristallisieren aus Benzol ein Produkt vom Schmp. 12o-124° isolieren.

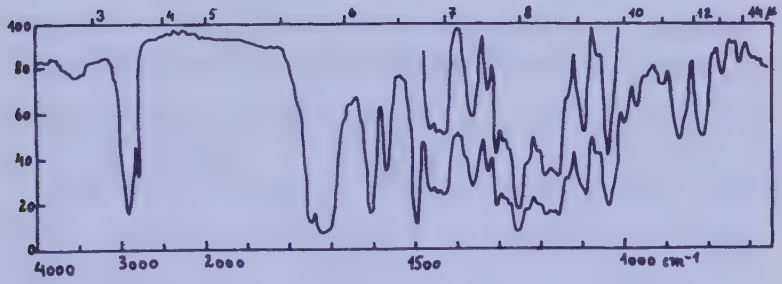
Der flüssige Anteil der Säure wurde in Äther aufgenommen und kristallisierte nach mehrwöchigem Stehenlassen im Kühlschrank bei 5°. Die gelben Produkte schmolzen um 12o-14o° und ließen sich in die beiden bereits erwähnten Anteile trennen.

Das gleiche Ergebnis zeitigte die Verseifung der eingedampften Mutterlaugen des Dienadduktes XIX.

Das Ergebnis der Verseifung zeigt, daß das Addukt XIX vom Schmp. 1o9-11o° nicht einheitlich ist und wahrscheinlich ein Gemisch aus XIXa und XIXb darstellt.

Im Gegensatz zum Addukt XIX konnte das Produkt aus der Diensynthese von (19) mit α-Methyl-ß-acetyl-acrylsäureäthylester auch nach wiederholter Destillation im Hochvakuum nicht kristallin erhalten werden.





IR-Spektrum des Dienaddukts XXII als Film (100%)

Experimenteller Teil*)

1.2.3.4-Tetrahydro-naphthoesäure-(1) (I)

In einem 2-l-Dreihalskolben - versehen mit Rückflußkühler und Schliffrührer - werden 6o g α-Naphthoesäure in 1,2 l trockenem Isoamylalkohol gelöst und mit einer elektrischen Heizhaube zum Sieden erhitzt. Nun wird die Heizung abgestellt und unter kräftigem Rühren insgesamt 6o g Natrium in kleinen Portionen zugegeben. Es ist darauf zu achten, daß die ersten Stücke Natrium nicht zu groß sind, da infolge Feuchtigkeitsspuren und der noch freien Carboxylgruppe der Säure die Reaktion anfangs sehr heftig ist. Man richtet die Zugabe des Metalls so ein, daß die Lösung stets gelinde siedet und kocht danach noch so lange unter Rückfluß, bis alles Natrium gelöst ist. Nun läßt man etwas abkühlen und versetzt noch heiß vorsichtig mit 1oo ccm Wasser. Darauf ersetzt man Rückflußkühler und Rührer durch einen Destillieraufsatz und Einleitungsrohr und treibt den Isoamylalkohol mit Wasserdampf über. Man filtriert die zurückbleibende alkalische Lösung, kühlt mit Eis und läßt sie

---

*) Alle Schmelzpunkte sind unkorrigiert

langsam und unter starkem Rühren in überschüssige HCl (2:1) eintropfen, die ihrerseits gut mit Eis/Kochsalz gekühlt wird. Die ausgefallene, leicht rosa gefärbte Säure wird abgesaugt und zweimal mit Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen im Vacuumexsiccator über KOH hat die Säure einen Schmelzpunkt von 83,5-84° und erweist sich als analysenrein. Die Ausbeute beträgt 55 g (94% d. Th.).

4,844 mg Subst.	13,290 mg CO_2	3,080 mg H_2O
$C_{11}H_{12}O_2$ (176,2)	Ber. C 74,97	H 6,86
	Gef. C 74,85	H 7,12

1-Hydroxymethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin (II)

In einen 1-l-Dreihalskolben - versehen mit Rückflußkühler und $CaCl_2$-Rohr, sowie KPG-Rührer und Tropftrichter - werden 17 g gepulvertes $LiAlH_4$ in 250 ccm absol. Tetrahydrofuran vorsichtig eingetragen. Nun wird mit einer elektrischen Heizhaube zum Sieden erhitzt und nach 5 Min. die Heizung abgestellt. Man tropft jetzt unter Rühren eine Lösung von 55 g I in 350 ccm absol. Tetrahydrofuran so zu, daß die freiwerdende Reaktionswärme das Lösungsmittel in gelindem Sieden erhält. Danach rührt man weitere 4 Stdn. unter Rückfluß und kühlt hierauf mit Eis. Man zersetzt vorsichtig durch Zutropfen von 17 ccm Wasser, 17 ccm 15-proz.

NaOH und nochmals 51 ccm Wasser. Man saugt von den ausgefallenen Hydroxyden ab und extrahiert diese 1o Stdn. im Soxhlet mit Tetrahydrofuran. Die vereinigten organischen Lösungen werden zuerst mit verd. HCl, dann mit Na_2CO_3-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels destilliert man das zurückbleibende, dunkel gefärbte Öl und erhält 46 g (91% d. Th.) einer farblosen viskosen Flüssigkeit vom $Sdp._7$ 142-143°.

4,796 mg Subst.	14,33o mg CO_2	3,78o mg H_2O
$C_{11}H_{14}O$ (162,2)	Ber. C 81,44	H 8,7o
	Gef. C 81,55	H 8,82

1-Brommethyl-1.2.3.4-tetrahydro-naphthalin (III)

In einem 5oo-cm-Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler und Schliffrührer versehen ist, gibt man 2oo ccm 48-proz. HBr, dann unter Wasserkühlung vorsichtig 27 ccm konz. Schwefelsäure und zuletzt 46 g II. Es ist zweckmäßig, den viskosen Alkohol aus der Standflasche mit etwa 1oo ccm Xylol in den Dreihalskolben überzuführen und das Rührblatt in die Trennfläche der beiden Phasen zu setzen. Nun heizt man im Ölbad unter starkem Rühren innerhalb 1 Stde. auf 17o° und hält weitere 2 Stdn. bei dieser Temperatur. Nach dem

Abkühlen gibt man noch etwa 1oo ccm Benzol dazu und extrahiert die wäßrige Schicht dreimal mit je 5o ccm Benzol. Man vereinigt die organischen Phasen und wäscht sie mit Na_2CO_3-Lösung und Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat zieht man das Lösungsmittelgemisch ab und destilliert das zurückbleibende dunkel gefärbte Öl im Hochvakuum. Man erhält 59 g (92% d. Th.) einer leicht gelb gefärbten, schweren Flüssigkeit vom $Sdp._{0,1}$ 1o2°.

[1.2.3.4-Tetrahydro-naphthyl-(1)-methyl]-malonsäurediäthylester (IV)

In einem 25o-ccm-Schliffkolben werden 18 g Natrium granuliert und mit absol. Xylol in einen 2-l-Dreihalskolben gespült, der mit Rührer sowie Rückflußkühler mit $CaCl_2$-Rohr versehen ist. Nun füllt man durch den aufgesetzten Tropftrichter soviel absol. Xylol nach, bis sich im Kolben 5oo ccm davon befinden. Man tropft unter Rühren 5o ccm gut getrockneten Malonsäurediäthylester zu und bringt die Reaktion durch kurzes Erwärmen in Gang. Wenn insgesamt 24o g Ester zugetropft sind, heizt man im Ölbad auf 13o° und wartet, bis sich das Na-Salz des Malonesters vollständig löst. Man läßt danach 149 g III zufließen und gibt eine Spatelspitze NaJ zu dem Reaktionsgemisch, das weitere 3o Stdn. bei 14o° gerührt wird. Nach dem Abkühlen löst man das

ausgeschiedene NaBr in Wasser und trennt die Phasen im Scheidetrichter. Die wäßrige Schicht wird dreimal mit je 5o ccm Benzol ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen zunächst mit Wasser, danach mit verd. HCl und Na_2CO_3-Lösung geschüttelt und mit Wasser wieder neutral gewaschen. Man trocknet über Natriumsulfat und zieht im Wasserstrahlvakuum das Lösungsmittelgemisch ab. Die Destillation im Hochvakuum liefert 89 g (44% d. Th.) einer farblosen Flüssigkeit vom $Sdp._{0,01}$ 147-149°. Da der Vorlauf (1oo g) noch etwa 5o g nicht umgesetztes III enthält und daher zusammen mit neuem Bromid wieder eingesetzt wird, beträgt die eigentliche Ausbeute 66% d. Th.

ß-[1.2.3.4-Tetrahydro-naphthyl-(1)]-propionsäure (V)

In einem 5oo-ccm-Zweihalskolben werden 45 g KOH in 14o ccm Methanol gelöst. Dazu läßt man die Lösung von 94 g IV in 1oo ccm Methanol so zutropfen, daß das Reaktionsgemisch im Sieden bleibt. Man kocht weitere 4 Stdn. und läßt abkühlen. Nach dem Abziehen des Methanols löst man den Rückstand in 4oo ccm Wasser und tropft die alkalische Lösung unter gutem Rühren langsam in verd. HCl. Da das Absaugen des feinen, farblosen Niederschlags sehr zeitraubend ist, nimmt man die Malonsäure mit Di-isopropyläther auf, wäscht kurz mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Man zieht das

Lösungsmittel ab und erhitzt den festen Rückstand im Ölbad; ab 120° erfolgt CO_2-Entwicklung, die durch langsames Erhitzen auf 170° vervollständigt wird. Die Säure V, die nach dem Umkristallisieren aus 50-proz. Methanol bei 79° schmilzt, wird ohne weitere Reinigung verestert. Ausbeute 63 g (100% d. Th.).

ß-[1.2.3.4-Tetrahydro-naphthyl-(1)]-propionsäure-methylester (VI)

In einem 250-ccm-Schliffkolben werden 58 g V, 35 ccm Methanol, 87 ccm 1,2-Dichlor-äthan und 4 ccm konz. Schwefelsäure 15 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen trennt man die obere Phase, die vorwiegend aus Wasser, Methanol und Schwefelsäure besteht, ab und wäscht die untere Phase mit Na_2CO_3-Lösung und Wasser neutral. Man trocknet über $CaCl_2$, zieht das Lösungsmittel ab und destilliert das zurückbleibende, gelb gefärbte Öl im Hochvakuum. Man erhält 57 g (92% d. Th.) farblose Flüssigkeit vom $Sdp._{0,05}$ 105-108°.

5,053 mg Subst.	14,270 mg CO_2	3,750 mg H_2O
$C_{14}H_{18}O_2$ (218,3)	Ber. C 77,03	H 8,31
	Gef. C 77,08	H 8,31

1.9a-Dihydro-perinaphthan-dicarbonsäure-(2.3)-anhydrid (VIII)

Man granuliert in einem 1oo-ccm-Schliffkolben 1,2 g Natrium in Xylol und entfernt letzteres nach dem Abkühlen durch wiederholtes Dekantieren, zuletzt mit absol. Äther. Man überführt das Granulat in einen 25o-ccm-Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler, $CaCl_2$-Rohr und Tropftrichter versehen ist, und bedeckt es mit insgesamt 3o ccm absol. Äther. Man versetzt nun mit einer Lösung von 2,4 g absol. Äthanol in 15 ccm trockenem Äther und läßt zur Vollendung der Reaktion über Nacht stehen. Dazu tropft man eine Lösung von 14 g gut getrocknetem Oxalsäurediäthylester in 3o ccm absol. Äther und läßt nach dem Abklingen der Reaktion noch 1 Stde. stehen. Zu der nun gelben Lösung gibt man 13 g VI in 6o ccm trockenem Äther und kocht das Gemisch 23 Stdn. unter Rückfluß. Es resultiert eine rote Lösung, die nach dem Erkalten mit verd. Schwefelsäure neutralisiert wird. Nach dem Abtrennen der ätherischen Phase wird diese mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Man zieht den Äther ab und tropft die zurückbleibende rote Flüssigkeit (VII) unter gutem Rühren langsam in 9o ccm konz. Schwefelsäure ein, deren Temperatur durch Eiskühlung unter $2o^{\circ}$ gehalten wird. Man entfernt die Kühlung und läßt das Gemisch noch 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehen. Dann wird der Kolbeninhalt unter Rühren zu einer, auch von außen gut gekühlten Mischung aus 2oo g Eis und 2oo ccm Wasser getropft und nach einigem Stehen das aus-

gefallene, gelblich gefärbte Anhydrid VIII abgesaugt und mit Eiswasser säurefrei gewaschen. Man trocknet und erhält nach dem Umkristallisieren aus Ligroin 8,1 g (57% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 126,5°.

Perinaphthan-dicarbonsäure-(2.3)-anhydrid (IX)

12 g VIII werden mit 1,5 g Schwefel in einer Reibschale gut verrieben und in einen 100-ccm-Schliffkolben mit aufgesetztem Steigrohr gegeben. Zur besseren Entbindung des Schwefelwasserstoffes stellt man in das Ganze ein Holzstäbchen, das aus dem Steigrohr noch herausragt. Man erhitzt nun 2 Stdn. auf 210-215° und erhöht gegen Ende für 15 Min. auf 250°, wobei man öfters mit dem Holzstab umrührt. Nach dem Aufhören der H_2S-Entwicklung füllt man noch heiß in eine ebenfalls vorgewärmte Sublimationsbirne um und sublimiert zweimal im Hochvakuum bei 160°/0,5 Torr. Nach dem Umkristallisieren aus Ligroin erhält man gelblichgrüne, verfilzte Nadeln vom Schmp. 172-173° in einer Ausbeute von 9 g (76% d. Th.).

2.3-Bis-hydroxymethyl-perinaphthan (X)

In einen 1-l-Dreihalskolben - versehen mit Rührer, Rückflußkühler mit $CaCl_2$-Rohr und Tropftrichter - gibt man 1o g gepulvertes $LiAlH_4$ zu 12o ccm absol. Tetrahydrofuran und erwärmt mit einer elektrischen Heizhaube zum Sieden. Nach dem Abschalten der Heizung tropft man eine Lösung von 34 g IX in 3oo ccm absol. Tetrahydrofuran unter Rühren so zu, daß das Lösungsmittel stets gelinde siedet. Nach dreistündigem Rühren unter Rückfluß zersetzt man mit 1o ccm Wasser, 1o ccm 15-proz. NaOH und 3o ccm Wasser. Man saugt von Hydroxyden ab und extrahiert diese im Soxhlet 12 Stdn. mit Tetrahydrofuran. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein hellbrauner, kristalliner Rückstand, den man durch Umkristallisieren aus Benzol unter Zusatz von Tierkohle reinigt. Man erhält 28 g (86% d. Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 156-157°.

2.3-Bis-brommethyl-perinaphthan (XI)

Man suspendiert in einem 5oo-ccm-Dreihalskolben, der mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehen ist, 28 g X in 2oo ccm Benzol/Toluol (1:1) und tropft dazu bei Raumtemperatur unter gutem Rühren rasch eine Lösung von 51 g

PBr_3 in 11o ccm trockenem Benzol. Es entsteht alsbald eine klare, hellbraun gefärbte Lösung, die man noch 1 1/2 Stdn. auf 5o° erwärmt. Nach dem Abkühlen gießt man in ein Gemisch aus 3 Teilen Wasser und 1 Teil Eis und schüttelt die wäßrige Phase dreimal mit Benzol aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittelgemisches erhält man einen hellbraunen Rückstand, der zunächst aus trockenem Benzol und dann aus Ligroin umkristallisiert wird. Man erhält so schwach gelb gefärbte Kristalle vom Schmp. 13o-131° in einer Ausbeute von 39 g (9o% d. Th.).

2.3-Bis-cyanmethyl-perinaphthan (XII)

In einem 1oo-ccm-Schliffkolben gibt man zu einer Lösung von 3,54 g XI in 55 ccm Acetonitril 5 g NaCN und 15 ccm Wasser. Das zweiphasige Gemisch wird nun 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht und nach dem Abkühlen in 3oo ccm Wasser eingegossen. Das ausfallende graugrüne Produkt läßt man noch 3o Min. stehen, saugt ab und wäscht mit Wasser nach. Man kristallisiert das getrocknete Dinitril aus Propanol um und erhält leicht beigeschimmernde Blättchen vom Schmp. 156-157°; Ausbeute 2,3 g (93% d. Th.).

5,011 mg Subst.	15,230 mg CO_2		2,630 mg H_2O
3,098 mg Subst.	0,323 ccm N_2		(30°/717 mm)
$C_{17}H_{14}N_2$ (246,3)	Ber. C 82,90	H 5,73	N 11,37
	Gef. C 82,98	H 5,87	H 11,09

Perinaphthan-diessigsäure-(2.3) (XIII)

In einem 50-ccm-Schliffkolben löst man 2,3 g XII in 10 ccm Eisessig und gibt dazu 20 ccm Schwefelsäure (1:1). Man kocht nun im Ölbad 2 Stdn. unter Rückfluß und läßt abkühlen. Das Reaktionsgemisch wird in 300 ccm Wasser gegossen, abgesaugt und mit kaltem Wasser gewaschen. Man löst die rohe Säure in warmer, verd. NaOH, filtriert heiß und tropft unter gutem Rühren langsam zu überschüssiger HCl (1:1). Der voluminöse, schwer filtrierbare hellbeige Niederschlag wird mit kaltem Wasser gewaschen und im Vakuumexsiccator über KOH getrocknet. Durch Umkristallisieren aus 40-proz. Essigsäure erhält man farblose Kristalle vom Schmp. 234-235°; Ausbeute 2,0 g (75% d. Th.).

4,300 mg Subst.	11,395 mg CO_2	2,340 mg H_2O
$C_{17}H_{16}O_4$ (284,3)	Ber. C 71,82	H 5,67
	Gef. C 72,31	H 6,09

2'-Oxo-3.4-aceperinaphthan-essigsäure-(2) (XIV)

1 g XIII wird in einer Polyäthylenflasche mit 15 ccm wasserfreier Flußsäure übergossen; nach einigem Schütteln löst sich die Säure mit roter Farbe auf. Man läßt 2 Tage bei Raumtemperatur stehen und bläst die Flußsäure mit Preßluft ab. Man erwärmt noch 1 Stde. auf dem Wasserbad und verreibt den grauen Rückstand sorgfältig mit Na_2CO_3-Lösung. Man erwärmt noch 1 Stde. und filtriert dann in der Hitze. Die alkalische Lösung wird dann unter gutem Rühren in verd. HCl getropft und der ausfallende dunkle Niederschlag abgenutscht. Man wäscht mit Wasser und trocknet im Vakuumexsiccator über KOH. Man zieht nun im Heißextraktor mit 5o ccm Ligroin aus, bis die Lösung im Kolben übersättigt ist und sich gelbe Kristalle abscheiden. Man kühlt die Lösung mit Eis und saugt die ausgefallenen, gelblich gefärbten Kristalle ab. Durch Umkristallisieren aus Ligroin/Anisol (5:1) erhält man lange farblose Nadeln vom Schmp. 183-184°; Ausbeute o,76 g (81% d. Th.).

4,788 mg Subst.	13,43o mg CO_2	2,28o mg H_2O
$C_{17}H_{14}O_3$ (266,3)	Ber. C 76,67	H 5,3o
	Gef. C 76,58	H 5,33

2.4-Dinitro-phenylhydrazon:

Man löst eine Spatelspitze XIV in 5 ccm Äthanol und versetzt mit 5 ccm einer kaltgesättigten, äthanolischen Lösung von 2,4-Dinitro-phenylhydrazin. Es fällt sofort ein ziegelroter Niederschlag aus, der abgenutscht und aus n-Butanol umkristallisiert wird; die ziegelroten Kristalle schmelzen bei 237°.

4,567 mg Subst.	10,280 mg CO_2		1,740 mg H_2O
2,990 mg Subst.	0,374 ccm N_2		(29°/719 mm)
$C_{23}H_{18}N_4O_6$ (446,4)	Ber. C 61,88	H 4,06	N 12,55
	Gef. C 61,62	H 4,28	N 12,46

3.4-Aceperinaphthan-essigsäure-(2) (XV)

0,46 g XIV werden in einem 100-ccmSchliffkolben mit 15 g amalgamierten Zinkspänen, 30 ccm HCl (1:1) und 10 ccm Anisol 16 Stdn. unter Rückfluß gekocht; wobei man alle 2 Stdn. 3ccm konz. HCl zu dem Reaktionsgemisch gibt. Nach dem Erkalten dekantiert man vom nicht umgesetzten Metall, trennt die organische Phase ab und entfernt das Anisol durch Wasserdampfdestillation. Die ausfallende Säure wird abgesaugt, mit verd. HCl und Wasser gewaschen und im Vakuumexsiccator über KOH getrocknet. Durch Umkristallisieren

aus Ligroin erhält man o,36 g (83% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 175-176°.

4,752 mg Subst.	14,oo5 mg CO_2	2,8oo mg H_2O
$C_{17}H_{16}O_2$ (252,3)	Ber. C 8o,92	H 6,39
	Gef. C 8o,64	H 6,61

2-[ß-Hydroxyäthyl]-3.4-aceperinaphthan (XVI)

In einem 25o-ccm-Dreihalskolben - versehen mit Rührer, Rückflußkühler mit $CaCl_2$-Rohr und Tropftrichter - erhitzt man eine Suspension von 3 g gepulvertem $LiAlH_4$ in 5o ccm trockenem Tetrahydrofuran zum Sieden und tropft dann eine Lösung von 11 g XV in 1oo ccm absol. Tetrahydrofuran so zu, daß das Reaktionsgemisch nach dem Abstellen der Heizung in gelindem Sieden bleibt. Danach kocht man noch weitere 3 Stdn. und zersetzt nach dem Abkühlen vorsichtig mit 3 ccm Wasser, 3 ccm 15-proz. NaOH und wieder mit 9 ccm Wasser. Man saugt ab und extrahiert die Hydroxyde im Soxhlet 1o Stdn. mit Tetrahydrofuran. Die vereinigten organischen Phasen werden mit NaCl-Lösung neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels verbleibt ein hellbrauner, kristalliner Rückstand, der aus 5o-proz. Aceton umkristallisiert wird und 9 g (87% d. Th.) farblose

Kristalle vom Schmp. 128-129° ergibt.

4,66o mg Subst.	14,31o mg CO_2	3,13o mg H_2O
$C_{17}H_{18}O$ (238,3)	Ber. C 85,67	H 7,61
	Gef. C 84,95	H 7,62

2-[ß-Bromäthyl]-3.4-aceperinaphthan (XVII)

Zu einer Suspension von 1 g XVI in 4o ccm trockenem Benzol, die sich in einem 25o-ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Tropftrichter befindet, tropft man rasch unter Rühren eine Lösung von o,6 g PBr_3 in 2o ccm absol. Benzol. Die alsbald klare Lösung erwärmt man nun auf 5o° und rührt sie noch 2 Stdn. bei dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen gießt man auf 5oo ccm Eiswasser und schüttelt die wäßrige Schicht dreimal mit 1o ccm Benzol aus. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Na_2CO_3-Lösung und Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man einen braunen Rückstand, den man mit heißem Petroläther behandelt. Man engt diesen Extrakt im Vakuum ein und kühlt dann mit Aceton/Trockeneis. Die ausgefallenen Kristalle werden durch wiederholte Tieftemperaturkristallisation aus Petroläther gereinigt und ergeben o,63 g (5o% d. Th.) schwach gelb gefärbte Kristalle vom Schmp. 9o-92°.

3,638 mg Subst.	8,845 mg CO_2	1,76o mg H_2O	
9,5oo mg Subst.	6,1oo mg AgBr		
$C_{17}H_{17}Br$ (3o1,2)	Ber. C 67,78	H 5,69	Br 26,53
	Gef. C 66,34	H 5,41	Br 27,32 (s. S.14)

1-Acetyl-2-carbäthoxy-$\Delta^{4.4a}$-7-methoxy-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren (XIXa) und/oder 1-Carbäthoxy-2-acetyl-$\Delta^{4.4a}$-7-methoxy-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren (XIXb)

11 g rohen Alkohols (22) werden in 5o ccm Benzol gelöst und 1 ccm Chinolin sowie ein Körnchen Jod hinzugefügt. Mit einem Wasserabscheider wird solange unter Rückfluß gekocht, bis die berechnete Wassermenge entfernt ist. Die abgekühlte Lösung versetzt man mit 8 g ß-Acetyl-acrylsäure-äthylester und stellt sie über Nacht in den Kühlschrank. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. bei Raumtemperatur wird i. Hochvak. destilliert. Man erhält 1o g hochviskoses Öl vom Sdp.$_{0,03}$ 19o-195°.

4,4o2 mg Subst.	11,75o mg CO_2	2,93o mg H_2O	
$C_{2o}H_{24}O_4$ (328,4)	Ber. C 73,14	H 7,37	
	Gef. C 72,87	H 7,47	

Das nach mehrtägigem Stehenlassen wachsartig werdende Addukt XIX wird aus Äthanol umkristallisiert, wobei man 4 g farblose Blättchen vom Schmp. 1o9-11o° erhält.

5,oo4 mg Subst.	13,425 mg CO_2	3,32o mg H_2O
$C_{2o}H_{24}O_4$ (328,4)	Ber. C 73,14	H 7,37
	Gef. C 73,25	H 7,43

1-Methyl-4-oxo-9-methoxy-$\Delta^{6.6a}$-3.4.4a.5.11.12.12a.12b-octahydro-(2.3)-diaza-chrysen (XXa) und/oder 1-Oxo-4-methyl-9-methoxy-$\Delta^{6.6a}$-3.4.4a.5.11.12.12a.12b-octahydro-(2.3)-diaza-chrysen (XXb)

9,5 g Addukt XIX vom Schmp. 1o9-11o° werden mit 4 g Ätznatron und 12 g Hydrazinhydrat in 79 ccm Diäthylenglykol 1 1/2 Stdn. im Ölbad auf 15o° erhitzt. Dann wird innerhalb 3o Min. auf 22o° erhöht und weitere 3 Stdn. bei dieser Temperatur gehalten. Das Reaktionsgemisch wird nach dem Abkühlen in ein Gemisch aus 15o g Eis und 5o ccm konz. Salzsäure eingegossen. Der grünliche Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator über Ätzkali getrocknet. Man kristallisiert aus Dioxan um und erhält 8,5 g leicht grün gefärbte Kristalle vom Schmp. 3o1-3o3°.

2,98o mg Subst.	o,247 ccm N_2	(28°/729 mm)
$C_{18}H_{2o}N_2O_2$ (296,4)	Ber. N 9,45	
	Gef. N 9,19	

1-Acetyl-7-methoxy-$\Delta^{4.4a}$-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren-carbonsäure-(2) (XXIa) und/oder 2-Acetyl-7-methoxy-$\Delta^{4.4a}$-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren-carbonsäure-(1) (XXIb)

6 g Addukt XIX vom Schmp. 1o9-11o° werden mit 3o ccm 2n Natronlauge 1 Stde. unter Rückfluß gekocht. Die abgekühlte Lösung wird in verd. Salzsäure eingetropft, der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, in 1o-proz. Na_2CO_3-Lösung aufgenommen und filtriert. Man läßt nun in verd. Salzsäure eintropfen und über Nacht stehen. Die halbfeste Masse wird abgesaugt und mit Wasser neutralgewaschen. Nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator über Ätzkali löst man in wenig Benzol und läßt über Nacht im Kühlschrank stehen. Man erhält 3 g farblose Kristalle aus denen man nach weiterem Umkristallisieren aus Xylol 1,5 g farblose Kristalle vom Schmp. 155-156° gewinnt.

4,852 mg Subst.	12,78o mg CO_2	2,92o mg H_2O
$C_{18}H_{2o}O_4$ (3oo,3)	Ber. C 71,98	H 6,71
	Gef. C 71,9o	H 6,74

Aus dem Rückstand der eingedampften Mutterlauge erhält man durch Umkristallisieren aus Benzol 2 g farblose Kristalle vom Schmp. 12o-124°.

1-Acetyl-2-carbäthoxy-2-methyl-$\Delta^{4.4a}$-7-methoxy-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren (XXIIa) und/oder 1-Methyl-1-carbäthoxy-2-acetyl-$\Delta^{4.4a}$-7-methoxy-1.2.3.9.1o.1oa-hexahydro-phenanthren (XXIIb)

15 g roher Alkohol (22) werden in 6o ccm Benzol gelöst und mit 1 ccm Chinolin und einem Körnchen Jod versetzt. Mit einem Wasserabscheider wird solange unter Rückfluß gekocht, bis die berechnete Wassermenge entfernt ist. Die abgekühlte Lösung versetzt man mit 12 g α-Methyl-ß-acetyl-acrylsäureäthylester und stellt sie über Nacht in den Kühlschrank. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. bei Raumtemperatur wird i. Hochvak. destilliert. Man erhält 12 g hochviskoses Öl vom $Sdp._{0,01}$ 2o1-2o5°.

4,586 mg Subst.	12,48o mg CO_2	3,19o mg H_2O
$C_{21}H_{26}O_4$ (342,4)	Ber. C 73,66	H 7,66
	Gef. C 74,28	H 7,79

L e b e n s l a u f

Am 4. Mai 1933 wurde ich als 4. Kind des Landwirts Anton Schindler und seiner Ehefrau Maria, geb. Jünger in Tyrn im Ostsudetenland geboren. Dort besuchte ich bis 1943 die Volksschule und bis Januar 1945 die Oberschule in Wagstadt. Nach der Vertreibung im Herbst 1946 schloß ich den Besuch des Gymnasiums in Burghausen mit dem Abitur im Juli 1953 ab.

Nach zweijähriger Tätigkeit in einem Kunststofflaboratorium der Wacker-Chemie in Burghausen begann ich das Studium der Chemie an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. Der Diplomchemiker-Vorprüfung unterzog ich mich im Dezember 1958 und der Diplomchemiker-Hauptprüfung im Dezember 1960.

Fotodruck

– Wiltrud Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, Telefon 16 36 –